



TITLE:

17.プロパルスリンの生体内における消長:殺虫剤に関する研究 第8報

AUTHOR(S):

中西, 美智夫; 加藤, 安之; 古田, 哲弥; 三浦, 誠二

CITATION:

中西, 美智夫 ...[et al]. 17.プロパルスリンの生体内における消長:殺虫剤に関する研究 第8報. 防虫科学 1971, 36(3): 116-121

ISSUE DATE:

1971-08-31

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/158687>

RIGHT:

EPN and Salithion. The said strain showed a slight increase in the resistance to DDVP, CVP, disulfoton, mecarbam and Vamidoate. However, both Rm and Rf strains were found as susceptible to carbamates such as carbaryl, CPMC, MTMC, MPMC, BPMC, PHC and APC to the same degree as with the susceptible LE strain. LD₅₀ values of Rf strain for DDT and gamma-BHC were similar with those values obtained with LE strain, but the competent values of Rm strain were rather smaller than those of the susceptible LE strain.

Acknowledgements: We wish to thank Dr. T. Iwata, National Institute of Agricultural Sciences for valuable discussions and criticisms, and Dr. H. Ishikura, of Science and Technology Agency for his kind reading of the original manuscript.

References

- 1) Brown, A. W. A. : *Ann. Rev. Entomol.*, 5, 301 (1960).
- 2) Busvine, J. R. : *Ent. exp. appl.*, 2, 58 (1959).
- 3) Busvine, J. R., J. D. Bell and A. M. Guneidy : *Bull. ent. Res.*, 54, 589 (1963).
- 4) Eldefrawi, M. E., R. Miskus and W. M. Hoskins : *Science*, 126, 898 (1959).
- 5) Forgash, A. J. and E. J. Hansens : *J. Econ. Entomol.*, 52, 733 (1959).
- 6) Forgash, A. J. and E. J. Hansens : *J. Econ. Entomol.*, 53, 741 (1960).
- 7) Georgioui, G. P., R. L. Metcalf and R. B. March : *J. Econ. Entomol.*, 54, 132 (1961).
- 8) Kimura, Y. and K. Nakazawa : *Bull. Hiroshima Agric. Exp. Sta.*, 26, 106 (1968).
- 9) LaBrecque, G. C., H. G. Wilson and C. N. Smith : *J. Econ. Entomol.*, 52, 178 (1959).
- 10) Okuma, M. and K. Ozaki : *Proc. Assoc. Pl. Prot. Sikoku*, 4, 45 (1969).
- 11) Ozaki, K. and T. Kassai : *Ent. exp. appl.*, 13, 162 (1970).
- 12) Tanaka, H., S. Kitakata, K. Kojima, K. Umeda and T. Kitagaki : *Ann. Meet. Jap. Soc. appl. Ent. Zoll.*, (Abst.) (1967).

Metabolic Fate of Proparathrin. Studies on Insecticide. VIII. Michio NAKANISHI, Yasuyuki KATO, Tetsuya FURUTA, Seiji MIURA. (Research Laboratories, Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd. Fukuoka-Pref.) Received May 10, 1971. *Botyu-Kagaku*, 36, 116, (1971). (with English Summary 121).

17. プロパルスリンの生体内における消長 殺虫剤に関する研究 第8報¹⁾ 中西美智夫, 加藤安之, 古田哲弥, 三浦誠二 (吉富製薬株式会社 研究所) 46. 5. 10. 受理

新しい菊酸誘導体, 2-methyl-5-(2-propynyl)-3-furylmethyl 2, 2-dimethyl-3-(2-methyl-1-propenyl)-cyclopropane-carboxylate (プロパルスリン) の ³H 標識体 (³H-プロパルスリン) を合成し, ラットにおける吸収, 排泄, 生体内分布および代謝について検討した。

ラットに ³H-プロパルスリン 100mg/kg を経口投与すると, 4 日以内の尿および糞中にそれぞれ投与した ³H の40%および35%が, また腹腔内投与ではそれぞれ38%および28%が排泄された。24時間以内の胆汁中には40%が排泄された。本化合物またはその放射性代謝産物はほぼ全身的に分布するが, 血液(血清)以外の組織中からの消失は速やかであった。

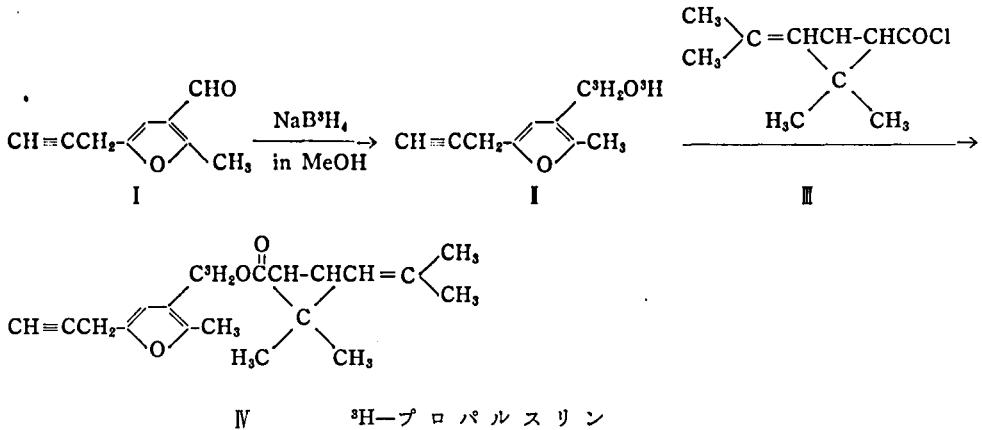
血液中の放射性物質は主として血清中に存在し, 未変化体はほとんど存在しなかった。

ラットの尿および胆汁中に未変化体は検出されず, 主代謝産物はプロパルスリンの加水分解産物である 3-hydroxymethyl-2-methyl-5-(2-propynyl)-furan の glucuronide であった。

プロパルスリンは著者らの研究所で新規合成された菊酸誘導体²⁾で, 本化合物の殺虫効果³⁾および毒性についてはすでに詳細な検討がなされている。

著者らは本化合物のは乳動物における生体内運命を

解明する目的で ³H 標識化合物 (IV) (以下 ³H-プロパルスリンと略) を合成し, ラットを用い吸収, 排泄, 生体内分布 および代謝について検討したので報告する。



試料および方法

1. ³H-プロパルスリンの合成

つぎの経路で合成した。

(1) 3-Hydroxymethyl-2-methyl-5-(2-propynyl)-furan-³H (II) の合成

NaB³H₄ (10mCi, 13.8mCi/mg, RCC) に非放射性 NaBH₄ 50.7mg を担体として加える。これと無水炭酸カリウムの少量をメタノール 1ml に溶解し、室温でかきまぜながら (I) 200mg をメタノール 1ml に溶解させて徐々に滴下する (約30分間)。反応液は室温で30分かきまぜた後、1夜放置し、水約 1.5 ml を加えて分液ロートに移す。目的物をベンゼンで抽出し、抽出液を飽和食塩水で十分洗滌した後、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。溶媒を減圧留去し淡黄色油状物質 (II) 192mg を得た。

(2) ³H-プロパルスリンの合成

(II) 192 mg および無水ピリジン 131.5 mg を無水ベンゼン 1 ml に溶解し、氷冷下にかきまぜながら (III) 250mg を含む無水ベンゼン溶液 1 ml を加える。室温で 3.5hr かきまぜた後、1夜放置した。反応液を分液ロートに移し飽和食塩水、5%塩酸、飽和食塩水、10%炭酸カリウム水溶液の順に洗滌した後、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。溶媒を留去して黄色油状物質 (³H-プロパルスリン) 413 mg を得、シリカゲル・カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 20g, Mallinckrodt, クロロホルム溶出) により精製した。収量 340mg, 比放射能 0.07μCi/mg, 放射化学的純度 100%。

2. 使用動物および検体投与方法

体重約 100g の雄 Wistar ラットを用いた。投与検液は 1% Tween 80 けんたぐ液 (10mg/ml) として 100 mg/kg (ただし尿中代謝産物の検討の場合は 250

mg/kg 経口投与) の割合で経口または腹腔内投与した。

3. 放射活性 (³H) の測定

試料を Bray⁹⁾ のシンチレーター、ジオキサン・シンチレーター (ナフタリン 100 g, PPO 5 g, dimethyl-POPOP 0.3 g, ジオキサン 730 ml, トルエン 135 ml およびメタノール 35 ml の混合溶液) またはトルエン・シンチレーター⁹⁾ に溶解させ、液体シンチレーション計数装置 (Packard, Model 3315) を用いて測定した。試料のクエンチングは R_a²²⁸ を用いた外部標準線源法で補正した。

4. 薄層クロマトグラフィー

尿および胆汁の真空凍結乾燥残渣のエタノール溶液、および活性炭吸着後のエタノール・2N アンモニヤ水 (1:1, v/v) 溶出液を室温で減圧濃縮して試料とした。プレートはシリカゲル・プレート (Wakogel B-5 和光純薬, 厚さ 0.25 mm, 105°, 30 min 活性化) を用い、(1) アセトン・ヘキサン (1:2, v/v) (2) クロロホルム, (3) エタノール・ベンゼン (1:4, v/v), (4) 酢酸エチルの各溶媒系で展開した。プレート上の放射性物質は Radiochromatogram Scanner System (Packard, Model 7201) により検出した。対照のプロパルスリンおよび 3-hydroxymethyl-2-methyl-5-(2-propynyl)-furan (以下 OH 体と略) はエタノール溶液として同一プレート上で田村ら⁹⁾ の重ね合わせ法にしたがって展開し、ヨード蒸気により検出した。

5. 尿、糞および胆汁中排泄率の測定

検体を投与したラットの尿、糞および胆汁を既述の方法⁹⁾ にしたがって経時的に分別採取し、尿および胆汁中 ³H は、試料を遠心分離して夾雑物を除去し、精製水で10倍に希釈した後 0.2 ml を Bray のシンチレーター 15 ml に溶解して測定した。糞中 ³H は、糞を恒量になるまで減圧乾燥した後粉末とし、その約 100

mg を精秤して Sample Oxidizer (Packard, Model 300) による燃焼法で測定した。

6. 組織中 ^3H の測定

検体 100 mg/kg を経口投与したラットを一定時間ごとにエーテル麻酔により殺し各組織を摘出した。組織中 ^3H は各組織 100~500 mg を精秤して Soluene® (Packard) 1 ml に加温溶解後 30% H_2O_2 1 滴を加えて脱色し、トルエンまたはジオキサン・シンチレーター 14 ml を加えて測定した。

7. 血清中 ^3H の抽出

血清 0.5 ml に精製水 0.5 ml を加え、5 ml のクロロホルムで 2 回抽出した。本操作により未変化の ^3H -プロパルスリンは定量的に抽出される。

8. 尿および胆汁中代謝産物の分離

検体を経口投与したラットの 24 時間以内の尿および胆汁を試料とし、第 1 図に示した操作にしたがって分離した。

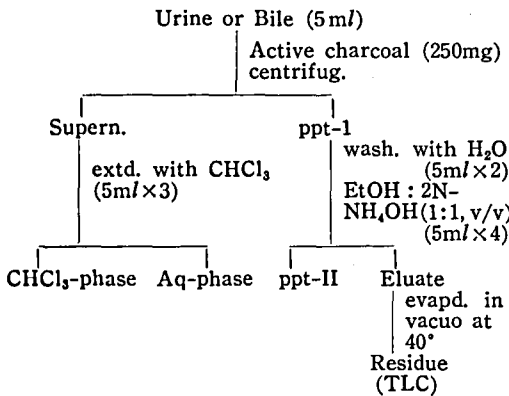


Fig. 1. Separation procedure of radioactive metabolites

9. β -Glucuronidase による加水分解

試料を M/15-リン酸緩衝液 (pH 7.0) 0.2 ml に溶かし、 β -glucuronidase (Sigma Bacterial Type 1, 58,200 u/g) 5 mg を添加して 37°, 6 時間インキュベートした。

10. 尿中 $^3\text{H}_2\text{O}$ の測定

尿 0.5 ml を真空凍結乾燥し、残渣を精製水 0.5 ml に再溶解する。真空凍結乾燥前後の ^3H を測定して $^3\text{H}_2\text{O}$ の割合を算出した。

結 果

1. 尿および糞中排泄率 (Fig. 2, 3)

100 mg/kg 経口投与後 4 日以内の尿および糞中には、それぞれ投与した ^3H の 40% および 35% が排泄され、しかもその大部分は 24 時間以内に排泄された。また同量の腹腔内投与では尿、糞中排泄率は共に経口投

与の場合より低値を示したが、両者の違いは推計学的に有意ではなかった。

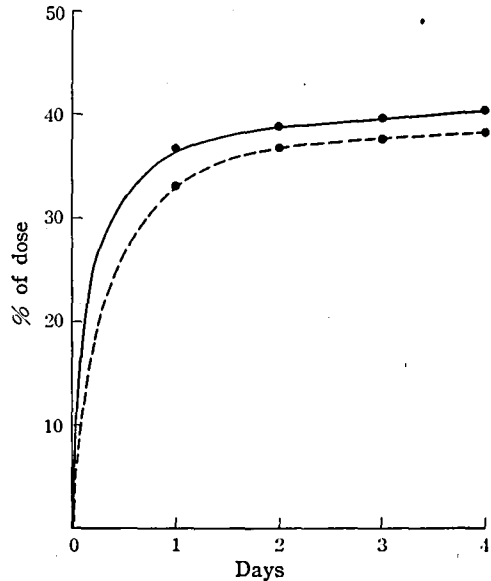


Fig. 2. Cumulative excretion of ^3H in rat urine
Each point is the result obtained from 3 rats.
— ; 100 mg/kg, p. o.
..... ; 100 mg/kg, i. p.

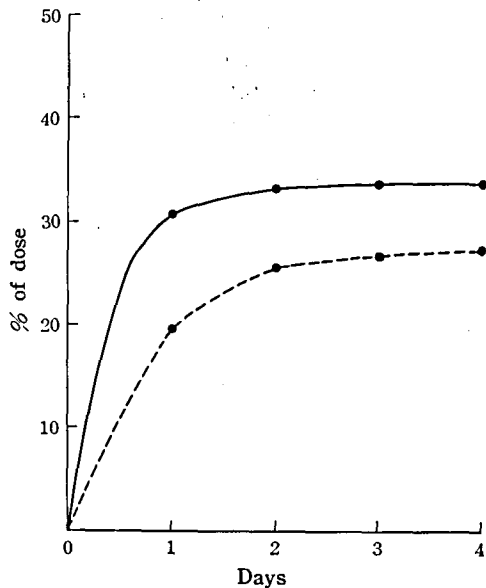


Fig. 3. Cumulative excretion of ^3H in rat feces
Each point is the result obtained from 3 rats.
— ; 100 mg/kg, p. o.
..... ; 100 mg/kg, i. p.

2. 胆汁中排泄率 (Fig. 4)

100 mg/kg 経口投与後6時間以内のラット胆汁中には投与した ^3H の33%, 24時間以内には40%がそれぞれ排泄された。

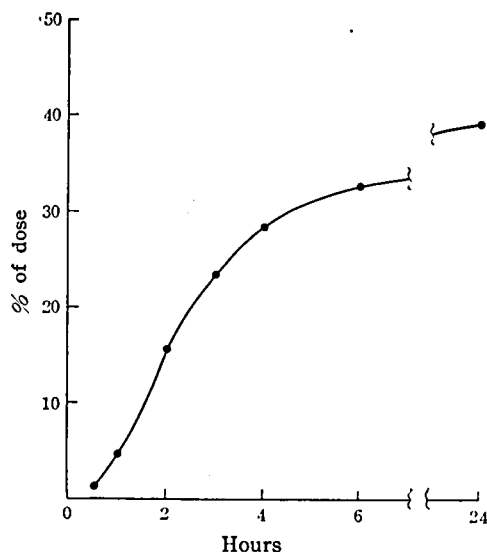


Fig. 4. Cumulative excretion of ^3H in rat bile.

Each point is the result obtained from 3 rats.

3. 生体内分布 (Table 1)

本化合物またはその放射性代謝産物は肝臓、腎臓、血液（血清）をはじめ多くの組織中に分布するが、血液（血清）を除く組織中からの消失は速やかであった。また血清中のクロロホルム抽出可能 ^3H の割合は3%以下であった。

Table 1. Distribution of ^3H in rat tissues

Tissues	Time in hours		
	1	24	48
Brain	0.22	0.08	0.02
Lung	0.19	0.07	0.02
Heart	0.18	0.03	0.00
Thymus	0.26	0.09	0.02
Liver	0.76	0.13	0.00
Spleen	0.10	0.00	0.00
Adrenal	0.37	0.00	0.00
Kidney	0.60	0.13	0.05
Muscle	0.22	0.06	0.02
Fat	0.43	0.08	0.02
Blood	0.46	0.35	0.11
Serum	0.65 (3.2)	0.42 a) (2.6)	0.18 (0.4)

% of dose/g of tissue

a) % of CHCl_3 -extractable ^3H

4. 尿および胆汁中代謝産物 (Table 2, 3, Fig. 5)

尿および胆汁中に未変化体は検出されなかった。放射性代謝産物の約90%は活性炭に吸着され、エタノール・2Nアンモニア水 (1:1, v/v) により約70%が溶出された (Table 2)。溶出液中には未変化体およびOH体は検出されなかったが β -glucuronidase 処理により含有 ^3H の約40%が分解し、分解産物の Rf 値はいずれの展開溶媒を用いても対照のOH体と一致した (Fig. 4)。尿および胆汁中の活性炭に吸着されない放射性物質はクロロホルムによりほとんど抽出されず水層に残存した (Table 2)。凍結乾燥により尿中 ^3H の約10%が減少した (Table 3)。

Table 2. Percentage of ^3H in each fraction

Fractions	% of ^3H	
	Urine	Bile
ppt-I	86.4	92.1
Supern.	13.6	7.9
Euate	67.2	68.3
CHCl_3 -phase	2.1	0.9

a) see Fig. 1.

Table 3. Percent recovery of ^3H in rat urine after lyophilization

Exptl. No.	dpm/0.5 ml		
	before	after	% recovery
1	7331.5	6635.5	90.5
2	3812.5	3675.5	96.4
3	5823.5	5009.5	86.0
Mean \pm S. D.			91.0 \pm 5.2

考 察

^3H -プロパルスリンの経口投与により投与した ^3H の40%が4日以内の尿中に排泄され、35%は糞中に排泄される (Fig. 1, 2)。しかし腹腔内投与でもほぼ同様の排泄パターンが得られるので、経口投与時の糞中 ^3H がすべて未吸収のものとは考え難く、吸収された本化合物またはその放射性代謝産物が尿中のほかに消化管内にも排泄されるものと推定される。Fig. 3 に示した結果から消化管内への主排泄経路が胆汁中であることは明らかである。尿、糞中への総排泄率が低い一つの原因は、後述のように本化合物が代謝されて一部 $^3\text{H}_2\text{O}$ を生成するためと考えられる。また腹腔内投与時の尿および糞中への排泄速度が経口投与の場合より遅い知見は、経口投与された本化合物の一部が消化管内で吸収され易い形に変化する可能性を示唆している。

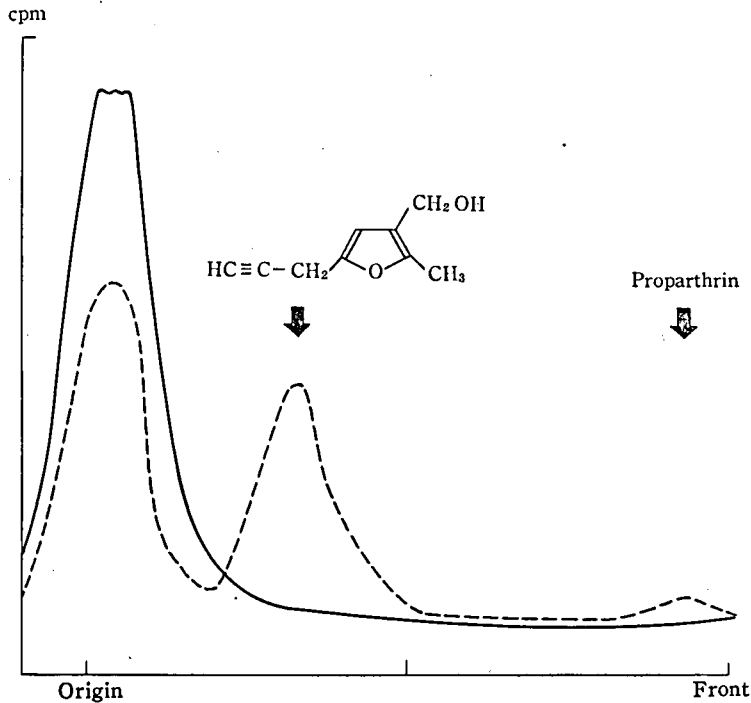


Fig. 5. Radioactive scan of thin-layer chromatogram of urinary radioactive metabolites

developing solvent : acetone-hexane (1 : 2, v/v)

— ; before treatment with β -glucuronidase

..... ; after treatment with β -glucuronidase

経口投与された本化合物またはその放射性代謝産物はほぼ全身的に分布するが、組織1g中の分布量はいずれも投与量の1%以下で、特に著明に分布する組織はみられない。また組織中からの消失は速やかで投与後24時間では、排泄に参与している肝臓、腎臓および血液（血清）以外の組織中 ^3H 濃度はすべて投与量の0.1%/g以下に減少している（Table 1）。以上の結果は投与した ^3H の大部分が投与後24時間以内の尿および糞中に排泄される（Fig. 1, 2）知見とも一致する。また Miyamoto ら⁸⁾は菊酸誘導体である phthalthrin をラットに 500 mg/kg 経口投与し、24時間後の組織中にもかなりの放射活性の残存を認めているが、本実験とは投与量が異なり、直接比較することはできない。血中濃度は比較的長時間持続するが、血液と血清中濃度の比率から血中放射性物質は主として血清中に存在し、クロロホルムにより3%以下しか抽出されないことから未変化体の存在は無視できる。

尿および胆汁の真空凍結乾燥濃縮液中に未変化体は検出されず、尿および胆汁中 ^3H の約90%は活性炭に吸着され、その大部分はエタノール・2Nアンモニヤ水

(1 : 1, v/v) で溶出される（Table 2）。溶出液中に未変化体およびOH体は検出されないが、 β -glucuronidase 処理によりOH体が生成され、尿および胆汁のいずれの場合にも溶出液中 ^3H の約40%に相当する（Fig. 5）。また尿の真空凍結乾燥により尿中 ^3H の約10%が除去され（Table 3）、減少した ^3H は化合物の標識位置からOH体のアルコール基の酸化により生成した $^3\text{H}_2\text{O}$ と考えられるが量的にはそれほど多くはない。

これらの成績は、phthalthrin のラットにおける主代謝経路がエステルの加水分解であるとする知見⁸⁾とも一致しており、ラットに経口投与されたプロパルスリンは主として生体内でエステルが加水分解されてOH体を生成し、さらに glucuronic acid などにより抱合され、速やかに尿および胆汁中へ排泄されるものと推定される。

文 献

- 1) 中西美智夫、岡田忠夫、首藤重利、山口展舜：防虫科学, 35, 117 (1970)。

- 2) 中西美智夫, 向井俊彦: 特許公報 昭45—7069.
- 3) 中西美智夫, 津田厚, 安部宏三, 稲俣修司, 向井俊彦: 防虫科学, 35, 91 (1970).
- 4) a) 中西美智夫, 向井俊彦, 竹内雅也, 枝長正修: 防虫科学, 35, 103 (1970); b) 中西美智夫, 浜田佑二, 伊崎勝弘: 防虫科学, 35, 113 (1970).
- 5) Bray, G. A.: *Anal. Biochem.*, 1, 279 (1960).
- 6) 中西美智夫, 今村博, 松井英一, 加藤安之: 薬誌 90, 204 (1970).
- 7) 田村善藏, 中島暉躬: 蛋白質, 核酸, 酵素, 12, 21 (1967).
- 8) Miyamoto, J., Y. Sato, K. Yamamoto, M. Endo, and S. Suzuki, : *Agr. Biol. Chem.*, 32, 628 (1968).

Summary

The tritium labeled compound (^3H -Proparthrins) of a new pyrethroid, 2-methyl-5-(2-propynyl)-3-furylmethyl 2,2-dimethyl-3-(2-methyl-1-propenyl) cyclopropane-carboxylate (Proparthrins) was synthesized and its absorption, distribution, excretion and metabolism in rats, were investigated.

When ^3H - Proparthrins was orally administered

at a dose of 100mg/kg, 40% and 35% of the given radioactivity (^3H) were excreted in the urine and the feces, respectively, within 4 days. On the other hand, 38% and 28% of the given ^3H were excreted in the urine and the feces, respectively, during 4 days after intraperitoneal administration at the same dose. About 40% of the given ^3H was also in the bile during 24 hr after oral administration.

This compound and/or its radioactive metabolites were distributed in the various tissues and then rapidly disappeared from the tissues with one exception of the blood (serum).

Radioactive substances found in the blood were mainly distributed in the serum, but the original compound scarcely existed.

The original compound was not excreted in the urine and the bile of rats. The glucuronide of 3-hydroxymethyl-5-(2-propynyl)-furan which was formed by hydrolysis of Proparthrins was identified as a major metabolite in the urine and the bile.

The Selective Activity of Rice-pest Insecticides against the Green Rice Leafhopper and Spiders. Sachio KAWAHARA, Keizi KIRITANI and Takafumi SASABA (Division of Entomology, Prefectural Institute of Agricultural and Forest Science, Ino, Kochi). Received May 6, 1971. *Botyu-Kagaku* 36, 121, (1971) (with English Summary 127).

18. 各種殺虫剤のツマグロヨコバイおよびクモ類に対する選択性 川原幸夫, 桐谷圭治, 笹波隆文 (高知県農林技術研究所) 46. 5. 6. 受理

ツマグロヨコバイとその捕食性天敵であるクモ類に対する各種ニカメイガ, ウンカ・ヨコバイ剤の比較感受性をしらべ, ツマグロヨコバイに有効で, クモ類に影響の少ない殺虫剤を選択し, 圃場で具体的に応用した. その結果をもとにして総合防除との関連で考察した.

ニカメイガ防除のための BHC 剤の施用はウンカ・ヨコバイ類の重要な天敵であるクモ類を殺し, そのためにかえってヨコバイ類の増加をきたした^{1,2)}. これに對しあらたに使用されだしたマラソンなどの殺虫剤に對しても抵抗性が発達した事例は各地でみられている^{3,4,5)}. このことは一方でつねにヨコバイの増殖条件をつくりながらまた別の殺虫剤で防除し, 抵抗性の発達を助長するという矛盾した対策がとられていたことに他ならない. このような潜在害虫の害虫化, 害虫の抵抗性の獲得^{4,5,6)} など農薬の乱用によって派生するい

ろいろな副次的要因を阻止するためにはそれぞれの作物の生態系を総合的にとらえ, まずその作物とその地域における重要害虫, 水稻ではおもにニカメイガの防除法について根本的に再検討する必要があると思われる.

近年, 世界各地で害虫の総合防除について具体的事例が提出され^{7,8,9,10)}, なかでも天敵類の有効な利用の重要性が強調されているが, 殺虫剤と天敵を組合わせた防除を試みる場合, 害虫と天敵の殺虫剤に対する感受性を比較検討し, 害虫には有効で天敵類には影響の